

# Sambandet mellan adiponektin och det metabola syndromet samt deras betydelse för kardiovaskulär sjukdom vid typ 1-diabetes

FinnDiane-studien

Emil Lindroos

Medicine kandidat

Folkhälsans forskningscentrum, HUS och Helsingfors universitet

Helsingfors 28.2.2019

Avhandling

Handledare: Lena Thorn

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

[emil.lindroos@helsinki.fi](mailto:emil.lindroos@helsinki.fi)

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty <b>Medicinska fakulteten</b>		Laitos – Institution – Department <b>Clinicum</b>	
Tekijä – Författare – Author <b>Emil Lindroos</b>			
Työn nimi – Arbetets titel – Title <b>Sambandet mellan adiponektin och det metabola syndromet samt deras betydelse för kardiovaskulär sjukdom vid typ 1-diabetes</b>			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year <b>28.2.2019</b>	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages <b>32</b>	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Denna uppföljningsstudie är en del av FinnDiane-studien som initierades 1997 för att identifiera riskfaktorer hos typ 1-diabetiker som bidrar till utveckling av olika diabetesrelaterade komplikationer. Eftersom det tidigare rått oklarheter vad beträffar adiponektinets samband med det metabola syndromet samt deras gemensamma inverkan för typ 1-diabetiker utan nefropati att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar, är denna studies målsättning att undersöka detta.</p> <p>Under en ca 15 års uppföljningstid samlades information i form av anamnestiska uppgifter, klinisk grundundersökning samt blodprov från 1444 typ 1-diabetiker utan nefropati. Medelåldern vid det första FinnDiane-studiebesöket var 34 år och 32 % hade metabolt syndrom.</p> <p>Vi såg ett klart samband mellan adiponektinkoncentrationen och det metabola syndromet, där en lägre adiponektinkoncentration associerades inte endast med metabolt syndrom, utan även med ökat midjemått, lågt HDL och höga triglycerider. Personer med samtidigt metabolt syndrom och låg adiponektinkoncentration hade en 2,6-faldig risk att insjukna i kardiovaskulär sjukdom jämfört med jämförelsegruppen.</p> <p>Sammanfattningsvis kan vi konstatera att det i framtiden skulle vara skäl att identifiera de personer som lider av det metabola syndromet, samt att bestämma deras adiponektinkoncentration, för att kunna initiera en möjligast effektiv primärprevention.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords <b>Adiponectin, Cardiovascular diseases, Diabetes Mellitus Type 1, Metabolic syndrome</b>			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited <b>Helda</b>			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

## Innehållsförteckning

<b>1 Inledning</b>	<b>1</b>
<b>2 Litteraturöversikt</b>	<b>2</b>
2.1 <i>Det metabola syndromet</i>	2
2.2 <i>Adiponektin</i>	3
<b>3 Avhandlingens mål</b>	<b>5</b>
<b>4 Material och metoder</b>	<b>6</b>
4.1 <i>Material</i>	6
4.4 <i>Statistiska analyser</i>	9
<b>5 Resultat</b>	<b>10</b>
5.1 <i>Det metabola syndromet</i>	10
5.2 <i>Adiponektin</i>	12
5.4 <i>Betydelsen av adiponektinets koncentration och det metabola syndromet för kardiovaskulär sjukdom</i>	18
<b>6 Diskussion</b>	<b>24</b>
<b>7 Slutsatser</b>	<b>27</b>
<b>Källor</b>	<b>29</b>

## 1 Inledning

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom med skada på betacellerna i bukspottskörteln, de insulininsöndrande cellerna, vilket gör att insöndringen av insulin minskar till den grad att patientens glukosmetabolism störs och blodsockervärdena stiger. Antalet diabetiker i Finland överskrider redan 500 000, och vårdkostnaderna uppgår till ungefär 15 % av landets totala vårdkostnader (1). I Finland är typ 1-diabetes en vanlig sjukdom, enligt institutet för hälsa och välfärd (THL) lider 10-15 % av diabetikerna av sjukdomen. Risken för diabetespatienter att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar är förhöjd. I genomsnitt insjuknar diabetespatienter 10-15 år tidigare i kardiovaskulära sjukdomar jämfört med normalbefolkningen.

För avhandlingen används material insamlat för FinnDiane-studien. Studien initierades 1997 för att kartlägga de riskfaktorer som bidrar till att typ 1-diabetespatienter utvecklar diverse komplikationer. I denna undersökning har vi koncentrerat oss på typ 1-diabetiker som utöver typ 1-diabetes även lider av det metabola syndromet. Kardiovaskulär sjukdom har associerats sedan tidigare med diabetes, dyslipidemi och hypertension (2). Adiponektinets samband med kardiovaskulära sjukdomar hos diabetespatienter har varit något omtvistat. Hos normalbefolkningen ses adiponektin som en skyddande markör, medan det i viss forskning hos typ 1-diabetiker konstaterats det motsatta, att ett högt adiponektin associerar med större risk att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar för typ 1-diabetiker. Denna studie utformades för att närmare undersöka sambandet mellan adiponektinkoncentrationen och det metabola syndromet, samt deras gemensamma betydelse för typ 1-diabetiker utan nefropati att utveckla kardiovaskulära sjukdomar.

## 2 Litteraturöversikt

### 2.1 Det metabola syndromet

Det metabola syndromet kännetecknas av en anhopning riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom som förekommer oftare tillsammans än enskilt, med insulinresistans som en gemensam faktor. Syndromet kännetecknas av midjefetma, hypertoni, hypertriglyceridemi, lågt HDL-kolesterol samt hyperglykemi. Syndromet förekommer ofta i samband med kardiovaskulära sjukdomar och diabetes och i de fall där de inte förekommer samtidigt fungerar de som en prognostisk faktor för dessa sjukdomar. Antalet komponenter av det metabola syndromet bidrar till progressionen och risken för sjukdomarna, där fler komponenter associeras med en snabbare progression och en större risk. (3) I FinnDiane-studien har man påvisat att 40 % av typ 1 diabetiker i Finland uppfyller kriterierna för metabolt syndrom (4) och dessa patienter förknippades med en 2,1-faldigt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (5). Det metabola syndromet associeras med en låg adiponektinkoncentration hos patienter utan diabetes eller kardiovaskulära sjukdomar. Hos dessa patienter påverkas adiponektinkoncentrationen av antalet kriterier för det metabola syndromet som patienten uppfyller, där flera uppfyllda kriterier associeras med en lägre adiponektinkoncentration. (6)

Definitionen och själva existensen av det metabola syndromet har länge varit omtvistat. Det har rått meningsskiljaktigheter om vilka faktorer som skall beaktas vid diagnostiken av det metabola syndromet och det har således funnits flera olika definitioner att använda sig av. Detta har i praktiken lett till oklarheter om vilka personer som skall diagnostiseras med metabolt syndrom. Det har även omtvistats ifall det metabola syndromet är ett verkligt syndrom, eller om det endast är en blandning av orelaterade fenotyper. Flera olika internationella organisationer har sammanställt olika definitioner till en enhetlig, vilken vi i denna studie följer (3). Midjeomfång är en bättre indikator för det metabola syndromet, jämfört med viktindex, midja-höft-kvot samt förhållandet mellan midjeomfång och längd (7). Förutom det metabola syndromet är högre ålder, manligt kön, rökning och övervikt direkta riskfaktorer för att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar hos icke-diabetiker.

## 2.2 Adiponektin

Adiponektin är ett protein, som i huvudsak utsöndras ur vit fettvävnad, med 247 aminosyror och fyra olika differentierbara domäner (8). Proteinet fungerar som en mediatormolekyl mellan fettvävnad och övriga målorgan (9). I blodcirkulationen förekommer adiponektinet antingen som en dimer, en trimer eller ett större proteinkomplex, av vilka oligomererna kontrollerar den biologiska aktiviteten (10). De olika formerna av adiponektinet har konstaterats spela olika roller i kroppens energihomeostas. Adiponektinet fungerar via dess receptorer. Receptorerna har olika affinitet till de olika subtyperna av adiponektinet och andra faktorer påverkar även receptorernas aktivitet. Adiponektinets olika receptorer expresseras även på olika håll i kroppen, AdipoR1 expresseras i huvudsak i muskler, medan Adipo2 expresseras i levern. (11)

### Adiponektinets egenskaper

Adiponektinkoncentrationen är omvänt proportionell till fetma, då det hos individer med fetma har konstaterats allt lägre adiponektinkoncentrationer jämfört med normalviktiga individer (11). Fortfarande är adiponektinets fysiologiska roll inte fullständigt klartlagd. Det antas att adiponektinet har antiinflammatoriska egenskaper, samt egenskaper som sänker glukoset, triglyceriderna och de fria fettsyrorna. Det antas även att adiponektinet spelar en stor roll i patogenesen av metabolt syndrom och kardiovaskulära sjukdomar. (11-13). Adiponektinets antiaterogena egenskaper grundar sig på inhibition av makrofagernas omvandling till skumceller, samt att adiponektinet hindrar ackumuleringen av LDL i det subendoteliala utrymmet (14).

### Adiponektin vid sjukdomar

Hos normalbefolkningen ses ett högt adiponektin vara en gynnsam markör på grund av dess skyddande egenskaper. Hypoadiponektinemi associeras med fetma, metabolt syndrom, ateroskleros, karnskärslssjukdom och typ 2-diabetes (15). Jämfört med icke-diabetiker har patienter med typ 1-diabetes systematiskt högre nivåer av adiponektin (16,17). Enligt en tidigare FinnDiane-studie är en hög adiponektinkoncentration hos typ

1-diabetiker en missgynnande faktor. En högre adiponektinkoncentration har associerats med en högre total mortalitet och en större risk att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar, oberoende av andra riskfaktorer. (18) I två mindre fall-kontrollstudier har det dock påvisats det motsatta, att en hög adiponektinkoncentration medför en lägre risk för kardiovaskulär sjukdom (19) och att en låg adiponektinkoncentration leder till en snabbare förkalkning av koronarkärlen, hos både typ 1-diabetiker och icke-diabetiker oberoende andra riskfaktorer för kranskärlssjukdom (20).

In vitro har insulin en stimulerande verkan på utsöndringen av adiponektin (21). Det motsatta har dock setts in vivo, där insulin korrelerar negativt med adiponektinkoncentrationen (22). Vid tillstånd av insulinresistans och obesitet har man även observerat minskade adiponektinkoncentrationer (11).

Icke-diabetiker som utvecklat det metabola syndromet har en lägre adiponektinkoncentration jämfört med individer som inte utvecklat syndromet (23). Detta tyder på att adiponektinet fungerar som en protektiv markör hos denna patientgrupp. Det finns endast en liten studie som kartlagt sambandet mellan det metabola syndromet och adiponektinkoncentrationen hos typ 1-diabetiker, och i den studien kunde man inte konstatera ett samband mellan dessa två (24).

Sambandet mellan adiponektin och det metabola syndromet kompliceras av diabetesnefropati som har ett starkt samband med båda. Diabetesnefropati är den starkaste riskfaktorn för typ 1-diabetiker att utveckla vaskulära komplikationer. I en tidigare FinnDiane-studie har man sett att adiponektinkoncentrationen hos typ 1-diabetiker inte associeras med progression från en njurklass till en annan, då endast <7% av typ 1-diabetikerna med normal albuminutsöndring utvecklade albuminuri (17). Detta föranleder att adiponektinets roll vad beträffar en högre mortalitet hos typ 1-diabetespatienter med högre adiponektinkoncentration inte förmedlas genom diabetesnefropati, utan att adiponektinkoncentrationen är en oberoende riskfaktor. Tidigare i FinnDiane-studien har man påvisat att adiponektinkoncentrationen vid typ 1-diabetes associeras med glomerulära filtrationshastigheten (GFR), albuminets utsöndringshastighet i urin (AER), HDL, LDL, förhållandet mellan midja och höft, diabetesdurationen samt användningen av diuretika. (18)

Vid hjärtsvikt existerar ett tillstånd av adiponektinresistans, där adiponektinreceptorerna nedregleras trots förhöjda adiponektinnivåer, och detta leder i sin tur till minskad fettsyra- och glukosmetabolism (25). Adiponektin har identifierats som en oberoende markör för försämrad prognos vid hjärtsvikt (26). Viss forskning tyder motstridigt på att typ 1-diabetiker har systematiskt lägre nivåer adiponektin, oberoende av vilken hjärtsviktsklass de tillhör (27).

## 2.3 Kardiovaskulär sjukdom vid typ 1-diabetes

Kardiovaskulär sjukdom är en makrovaskulär sjukdom som karaktäriseras av aterosklerotiska förändringar i kärlväggarna hos stora artärer. Hos diabetespatienter sker förändringarna snabbare eftersom hyperglykemi, genom sekundära rutter, ger upphov till vaskulär ocklusion (28). De aterosklerotiska plackerna som bildas i kärlväggarna består av lipidackumuleringar. Vid en akut hjärtinfarkt rupturerar vanligtvis en plack vilket leder till trombosbildning och tilltäppning av kranskärlet. (29)

Typ 1-diabetes associeras med en hög risk för kardiovaskulär sjukdom (30) och var fjärde typ 1-diabetiker i medelåldern lider av kardiovaskulär sjukdom (31). Diabetiker utan diabetesnefropati har en 4 gånger högre risk att dö i hjärtrelaterade sjukdomar jämfört med icke-diabetiker, medan samtidig diabetesnefropati höjer risken ytterligare (32). Kardiovaskulär sjukdom har några distinkta olikheter hos typ 1-diabetiker jämfört med normalbefolkningen. Den standardiserade mortaliteten för kardiovaskulär sjukdom är högre för kvinnor jämfört med män, eftersom det kvinnliga könet inte fungerar som en skyddande faktor för kardiovaskulär sjukdom vid samtidig typ 1-diabetes (33). Typ 1-diabetiker drabbas vid ung ålder av diffusa aterosklerotiska förändringar i kranskärnen. Vid en hjärthändelse har dessa patienter en svårare koronarsjukdom än normalbefolkningen, även om symtomen för hjärthändelsen är liknande. (34,35)

## 3 Avhandlingens mål

Denna studie är en del av FinnDiane-studien, vars mål är att kartlägga olika riskfaktorer hos diabetiker som bidrar till utvecklingen av diabetesrelaterade komplikationer. Diabetes är en invalidiserande sjukdom, i vilken patienterna har en högre glukoshalt än



normalbefolkningen, även efter att insulinadministreringen påbörjats. Denna ökning i glukoshalt i samverkan med övriga faktorer gör att patienterna under en längre period utvecklar vissa, specifika komplikationer, så som diabetesnefropati, diabetesretinopati, perifer neuropati samt makro- och mikrovaskulära sjukdomar. Genom att kartlägga vilka faktorer som bidrar till utvecklingen av dessa komplikationer kan man även uppnå en tidigare prevention av dessa.

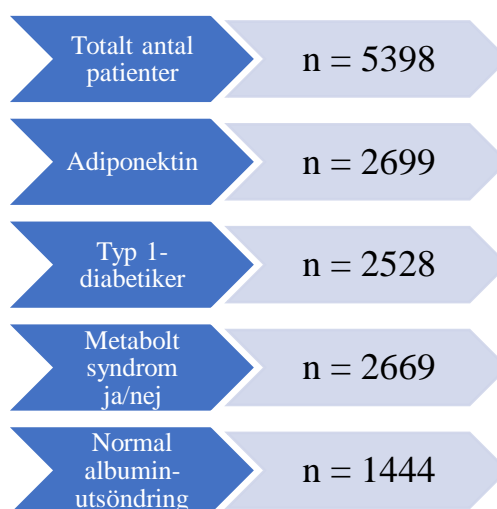
I denna studie ämnar vi undersöka sambandet mellan adiponektin och det metabola syndromet samt deras betydelse för kardiovaskulär sjukdom vid typ 1-diabetes. Vi är även intresserade av att undersöka ifall antalet uppfyllda kriterier för det metabola syndromet påverkar adiponektinkoncentrationen, samt även de olika faktorernas enskilda inverkan på adiponektin.

Eftersom det finns ett samband mellan diabetesnefropati och det metabola syndromet samt mellan diabetesnefropati och adiponektin valde vi för denna studie att enbart undersöka diabetiker utan nefropati.

## 4 Material och metoder

### 4.1 Material

Patientmaterialet som använts i denna uppföljningsstudie ingår i FinnDiane-studien och har samlats in under åren 1994–2018. Materialet består av totalt 5398 patienter. Av dessa har man mätt adiponektin ur serum av 2699 patienter mellan åren 1994 och 2004. Undertecknad exkluderade 171 patienter som inte uppfyllde kriterierna för typ 1-diabetes, 30 patienter som saknade data om metabolt syndrom och 1225 patienter



*Figur 1, patienturvalet*

med ökad albuminutsöndring i urinen (över 20 mikrog/min eller 30 mg/24h i 2/3 urinprov). Det slutliga patientsamplet bestod av 1444 patienter (figur 1). Samtliga av dessa patienter hade fullständiga data vad beträffar uppföljningen av de kardiovaskulära sjukdomarna.

Samtliga patienter har gett sitt skriftliga medgivande för studien. FinnDiane-studien har forskningstillstånd av institutet för hälsa och välfärd (THL) samt följer Helsingforsdeklarationens principer.

## 4.2 Metoder

### FinnDiane-studiebesöket

I samband med en rutinmässig diabeteskontroll har en läkare fyllt i ett frågeformulär, medan patienten själv även hemma besvarat på ytterligare formulär. I frågeformulären har det framkommit när patienten har diagnostiserats med typ 1-diabetes, information om diabeteskomplikationer, medicinering samt när insulinbehandlingen inletts. Frågeformulären innehåller även frågor gällande hurdana levnadsvanor patienten har, exempelvis rökanamnes. Under mottagningsbesöket mättes längd, vikt, midje- och höftmått samt blodtrycket. Blodtrycket mättes i sittande ställning två gånger och ett medelvärde av dessa två mätningar har använts i analyserna. Midjemåttet definierades som bukomfånget mellan det nedersta revbenet och höftkammen. Utöver den kliniska undersökningen togs det blod- och urinprov. Ur blodet har man analyserat bland annat kolesterol, HDL, triglycerider, HbA<sub>1c</sub>, adiponektin, kreatinin och urat. Adiponektin bestämdes ur serum genom en immunofluorometrisk metod, som baserar sig på rekombinant mänskligt adiponektin och två monoklonala antikroppar, en metod som tidigare har beskrivits grundligare (18,36).

Det totala kolesterolet, HDL samt triglyceriderna har mätts direkt ur plasma, medan LDL har blivit uträknat utgående från dessa variabler med hjälp av Friedewalds formel, då triglyceridvärdet var <4,5 ( $LDL = \text{total kolesterol} - HDL - (0,45 \times \text{triglyceridvärdet})$ ). För patienter med ett triglyceridvärde > 4,5 kunde LDL inte bestämmas. GFR estimerades med CKD-EPI-formeln (37). Insulinresistens bestämdes med hjälp av eGDR ( $eGDR =$

$24,4 - 12,97 \cdot \text{höft-midjemåttet} - 3,39 \cdot \text{hypertension [ja=1/nej=0]} - 0,60 \cdot \text{HbA}_{1c}$ ), där eGDR står för "estimated glucose disposal rate" och är ett mått på individens insulinkänslighet. Hypertension i formeln definieras som ett blodtryck  $\geq 140/90$  mmHg eller användning av blodtryckssänkande medicinering. (38)

Genom att jämföra data i vårdanmälningssystemet HILMO och vår egen databas fick undertecknad information angående vilka patienter som utvecklat kardiovaskulära sjukdomar. Kardiovaskulär sjukdom definierades som genomgången hjärtattack, ballongutvidgning, bypass-operation eller en kardiovaskulär död. Uppföljningstiden för de undersökta var fram till 31.12.2014 eller tills det datum då personen insjuknade i kardiovaskulär sjukdom.

### 4.3 Definitioner

För en typ 1-diabetesdiagnos krävdes att patienten insjuknat i sin diabetes före en ålder av 40 år, samt att insulinadministrering hade påbörjats inom ett år efter diagnosen. Personer som rökte en eller flera cigaretter per dag klassades som rökare. Viktindexet räknades genom att dividera vikten i kilogram med personens längd mätt i meter i kvadrat. Vaskulär händelse definierades som insjuknad stroke, ifall det genomförts ett perivaskulärt ingrepp samt ifall det gjorts en amputation.

Kriterierna för det metabola syndromet presenteras i tabell 1. För varje uppfyllt kriterium tilldelades 1 poäng. Ifall patienten hade 3 poäng eller fler, ansågs hen lida av det metabola syndromet. Midjemåttet kan enligt Alberti et. al. definieras för europider utgående från två olika nivåer. (3) I vår studie använde vi oss av de högre referensvärdena, eftersom FinnDiane tidigare påvisat att dessa medför en större kardiovaskulär risk för typ 1-diabetiker än de lägre värdena (män  $\geq 94$  cm, kvinnor  $\geq 80$  cm) (5). Denna definition motsvarar ungefär ett viktindex  $>30$  kg/m<sup>2</sup> medan de lägre gränserna motsvarar ett viktindex på ungefär 25 kg/m<sup>2</sup>. Vid bestämningen av det metabola syndromet valde vi att räkna statinmedicinering endast till triglyceridkriteriet och inte till HDL-kriteriet, eftersom statiner har en större inverkan på triglyceriderna än på HDL (39). Vi ansåg att alla typ 1-diabetiker i studien uppfyllde kriteriet för förhöjt fasteglukos och krävde således ytterligare två poäng för att uppfylla definitionen för metabolt syndrom.

Tabell 1. Definitionskriterier för metabolt syndrom.

Ökat midjemått	Män $\geq 102$ cm, kvinnor $\geq 88$ cm
Förhöjda triglycerider (eller medicinering)	$\geq 1,7$ mmol/L
Lågt HDL	Män: $< 1,0$ mmol/L Kvinnor: $< 1,3$ mmol/L
Förhöjt blodtryck (eller blodtrycksmedicinering)	$\geq 130/85$ mmHg
Förhöjt fasteglukos (eller diabetes)	$\geq 5,6$ mmol/l

*Ifall patienten uppfyller  $\geq 3$  kriterier anses hen lida av det metabola syndromet.*

#### 4.4 Statistiska analyser

För att analysera olika faktorerers association med adiponektin som en gruppvariabel delade vi in adiponektinkoncentrationen i tre lika stora tertiler där grupp 1 bestod av patienter med en adiponektinkoncentration  $\leq 8,92$   $\mu\text{g/ml}$ , grupp 2 av patienter med en adiponektinkoncentration  $> 8,92$   $\mu\text{g/ml}$  och  $\leq 13,44$   $\mu\text{g/ml}$  samt grupp 3 med en adiponektinkoncentration  $> 13,44$   $\mu\text{g/ml}$ . De kontinuerliga variablerna testades för normalfördelning. Vid de univariabla analyserna av de normalfördelade, kontinuerliga variablerna användes t-test då vi analyserade två grupper och ANOVA då vi hade flera grupper. Resultaten presenteras som medelvärde  $\pm$  standarddeviationen. Vid analys av de icke-normalfördelade kontinuerliga variablerna användes Mann-Whitney U test då det lämpade sig, annars Kruskal-Wallis test. Resultaten presenteras som medianen och i parentes kvartilavståndet. De kategoriska variablerna analyserades med hjälp av chitvå-test.

En logistisk regressionsmodell användes för de multivariabla analyserna för att analysera de olika faktorernas enskilda inverkan på det metabola syndromet och adiponektinets lägsta *versus* högsta tertil. Resultaten presenteras med oddskvot samt 95 % konfidensintervall. Variablerna för analyserna valdes enligt signifikans i de univariabla analyserna, där det metabola syndromet analyserades skilt från dess komponenter. Eftersom alla patienter inte hade fullständigt data på urat, gjordes de statistiska analyserna

utan urat, men även då urat beaktades erhöles linkande resultat. Vi gjorde även de multivariabla analyserna med GFR som ersatte ålder, kön och kreatinin och även då kunde vi se liknande resultat som de som presenteras nedan.

Genom en Cox-regressionsmodell bestämdes adiponektinets och det metabola syndromets samband med en förhöjd risk att insjukna i kardiovaskulär sjukdom. Resultaten presenteras med hazardkvot samt 95 % konfidensintervall. Variablerna för analyserna valdes enligt signifikans i de univariabla analyserna. Ur Cox-regressionsanalyserna uteslöts de patienter som innan första besöket hade insjuknat i kardiovaskulär sjukdom (n=19).

Ett p-värde <0,05 ansågs vara statistiskt signifikant. Alla analyser gjordes med IBM SPSS Statistics 24, USA. De statistiska analyserna utfördes självständigt av undertecknad med stöd av handledaren.

## 5 Resultat

I studien ingick 1444 typ 1-diabetiker med normal albuminutsöndring i urinen, varav 689 (48 %) var män och 755 (52 %) kvinnor. Medelåldern var  $34,1 \pm 11,5$  år och 464 (32 %) hade metabolt syndrom.

### 5.1 Det metabola syndromet

Kliniskt data för personer utan och med metabolt syndrom presenteras i tabell 2. I de univariabla analyserna såg vi associationer mellan de patienter som hade det metabola syndromet och en högre ålder samt en längre duration av diabetes, ett högre HbA<sub>1c</sub> och urat, laserbehandlad retinopati, kranskärslssjukdom samt en lägre adiponektinkoncentration. Rökning associerade inte med metabolt syndrom. Utöver detta såg vi även en sämre insulinkänslighet hos de personer som hade det metabola syndromet. I en logistisk regressionsmodell för det metabola syndromet ses de oberoende faktorerna som har ett samband med det metabola syndromet (tabell 3).

Tabell 2. Kliniskt data för personer utan och med metabolt syndrom vid FinnDiane-besöket.

Variabler	MS -	MS +	P-värde
Antal, n (%)	980 (67,9)	464 (32,1)	-
Ålder, år	32,0 (23,5 -40,5)	34,6 (1,3 - 5,3)	<0,001
Kön (man), n (%)	458 (47)	231 (50)	0,279
Ålder vid diabetesdiagnos, år	15,7 (10,4 - 23,7)	15,9 (10,6 - 24,3)	0,278
Diabetesduration, år	13,7 (7,6 - 22,9)	16,6 (9,3 - 25,9)	<0,001
Insulindosering, IE/kg	0,71 ± 0,24	0,72 ± 0,26	0,639
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	65 ± 15	67 ± 16	<0,001
eGDR, mg/kg/min	8,5 (6,9 – 9,4)	6,2 (4,6 – 8,3)	<0,001
Röker, n (%)	205 (22)	98 (22)	0,805
SBT, mmHg	125 ± 14	136 ± 15	<0,001
DBT, mmHg	76 ± 9	82 ± 9	<0,001
Midjemått, cm	80,8 ± 8,55	89,3 ± 11,5	<0,001
Viktindex, kg/m <sup>2</sup>	23,8 ± 2,7	26,5 ± 3,7	<0,001
Kolesterol, mmol/l	4,69 ± 0,81	5,03 ± 1,02	<0,001
HDL, mmol/l	1,35 (1,15-1,56)	1,06 (0,87 - 1,22)	<0,001
LDL, mmol/l	2,89 ± 0,75	3,26 ± 0,91	<0,001
Triglycerider, mmol/l	0,9 (0,7 - 1,1)	1,3 (0,9 – 2,0)	<0,001
Kreatinin, µmol/l	73 ± 12	73 ± 13	0,823
GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	107 (95 - 119)	106 (94 - 117)	0,129
Adiponektin, µg/ml	11,70 (8,67 -15,64)	9,32 (6,99 - 12,93)	<0,001
Urat, µmol/l	213 ± 52	222 ± 58	0,003
AER, mg/24h	8 (5 - 13)	8 (6 - 13)	0,084
Laserbehandlad retinopati, n (%)	106 (11)	97 (21)	<0,001
Kranskärslssjukdom, n (%)	7 (1)	18 (4)	<0,001
Hjärtinfarkt, n (%)	4 (0,4)	10 (2)	0,002
Kranskärslsingrepp, n (%)	2 (0,2)	8 (1,7)	0,001
Stroke, n (%)	5 (0,5)	3 (0,6)	0,749
Amputation, n (%)	2 (0,2)	4 (0,9)	0,069

<i>Variabler</i>	<i>MS -</i>	<i>MS +</i>	<i>P-värde</i>
<i>Perivaskulärt ingrepp, n (%)</i>	3 (0,3)	4 (0,9)	0,155
<i>Blodtrycksmedicinering, n (%)</i>	79 (8)	85 (18)	<0,001
<i>ACE-inhibitor, n (%)</i>	59 (6)	55 (12)	<0,001
<i>AT-blockare, n (%)</i>	4 (0,4)	7 (1,5)	0,024
<i>Beta-blockare, n (%)</i>	14 (1,4)	30 (6,5)	<0,001
<i>Kalcium-blockare, n (%)</i>	17 (1,7)	17 (3,7)	0,024
<i>Diuretikabehandling, n (%)</i>	16 (1,6)	13 (2,8)	0,138
<i>Lipidsänkande medicinering, n (%)</i>	4 (0,4)	48 (10)	<0,001

*MS – anger de patienter utan metabolt syndrom och MS + anger de med metabolt syndrom. SBT = systoliskt blodtryck, DBT = diastolt blodtryck, GFR = glomerulära filtrationshastigheten, AER = albuminets utsöndringshastighet i urin, eGDR = mått på insulinkänslighet.*

*Tabell 3. Logistisk regressionsanalys för metabolt syndrom.*

<i>Variabel</i>	<i>Oddsquot (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
<i>Ålder, per 1 år</i>	1,02 (1,01 – 1,03)	0,001
<i>Kön, man vs kvinna</i>	0,67 (0,50 – 0,90)	0,007
<i>HbA<sub>1c</sub>, per 1 mmol/mol</i>	1,01 (1,01 – 1,02)	0,001
<i>LDL, per 1 mmol/l</i>	1,65 (1,41 – 1,92)	<0,001
<i>Laserbehandlad retinopati, ja vs nej</i>	1,84 (1,29 – 2,63)	0,001
<i>Kranskärslssjukdom, ja vs nej</i>	3,86 (1,45 – 10,25)	0,007
<i>Adiponektin, per 1 µg/ml</i>	0,89 (0,86 – 0,91)	<0,001

*Modellen är även korrigerad för kreatinin, diuretikabehandling, kalcium-blockare och insulindosering, vilka inte visade signifikanta värden. KI = konfidensintervall.*

## 5.2 Adiponektin

Med en lägre adiponektinkoncentration observerade vi en association med manligt kön, en lägre ålder, en lägre LDL-koncentration samt färre med tidigare laserbehandling för retinopati. Högre kreatinin och då lägre GFR, ett högre uratvärde, en större insulindosering samt ett högre viktindex kunde även associeras med en lägre

adiponektinkoncentration. Åldersskillnaden mellan de tre tertilerna skiljer sig märkbart från varandra, där medianåldern för den högsta tertilen var klart högre än för de lägre tertilerna (tabell 4).

Tabell 4. Kliniskt data för personer med olika adiponektinkoncentrationer.

Variabel	Lägsta tertilen	Mellersta tertilen	Högsta tertilen	P-värde
Antal, n (%)	481 (33,3)	482 (33,4)	481 (33,3)	-
Ålder, år	30,4 (23,5 - 38,8)	30,2 (23,2 - 39,3)	37,6 (28,0 - 46,1)	<0,001
Kön (man), n (%)	337 (70)	230 (48)	122 (25)	<0,001
Ålder vid diabetesdiagnos, n (%)	16,8 (12,1 - 25,4)	9,5 (14,3 - 22,3)	15,6 (10,3 - 24,3)	<0,001
Diabetesduration, år	17,0 (11,2 - 18,9)	13,6 (8,2 - 22,8)	19 (10,0 - 29)	<0,001
Insulindosering, IE/kg	0,76 (0,61 - 0,91)	0,72(0,58 - 0,86)	0,62 (0,51 - 0,76)	<0,001
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	66 ± 15	67 ± 15	67 ± 16	0,77
eGDR, mg/kg/min	7,5 (5,3 - 8,7)	8,3 (5,9 - 9,2)	8,4 (6,1 - 9,5)	<0,001
MS, n (%)	209 (44)	155 (32)	100 (21)	<0,001
Röker, n (%)	107 (23)	100 (22)	96 (21)	0,619
SBT, mmHg	129 ± 15	128 ± 15	129 ± 15	0,321
DBT, mmHg	79 ± 9	78 ± 9	78 ± 9	0,063
Midjemått, cm	87,8 ± 10,5	83,3 ± 9,9	79,6 ± 8,9	<0,001
Viktindex, kg/m <sup>2</sup>	25,4 ± 3,3	24,7 ± 3,1	24,0 ± 3,0	<0,001
Kolesterol, mmol/l	4,7 ± 1,0	4,8 ± 0,9	4,9 ± 0,8	<0,001
HDL, mmol/l	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,006
LDL, mmol/l	2,8 (2,3 - 3,5)	2,9 (2,5 - 3,5)	3,0 (2,5 - 3,6)	<0,001
Triglycerider, mmol/l	1,1 (0,8 - 1,7)	1,0 (0,8 - 1,3)	0,9 (0,7 - 1,1)	<0,001
Kreatinin, µmol/l	76 ± 12	74 ± 13	71 ± 11	<0,001
GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	110 (100 - 120)	108 (96 - 120)	100 (89 - 113)	<0,001



<i>Variabel</i>	<i>Lägsta tertilen</i>	<i>Mellersta tertilen</i>	<i>Högsta tertilen</i>	<i>P-värde</i>
<i>Urat, <math>\mu\text{mol/l}</math></i>	231 $\pm$ 59	214 $\pm$ 50	205 $\pm$ 50	<0,001
<i>AER, mg/24h</i>	8 (5 - 12)	8 (5 - 13)	8 (6 - 13)	0,885
<i>Laserbehandlad retinopati, n (%)</i>	49 (10)	65 (14)	89 (19)	0,001
<i>Kranskärslssjukdom, n (%)</i>	8 (1,7)	6 (1,2)	11 (2,3)	0,46
<i>Hjärtinfarkt, n (%)</i>	5 (1,0)	3 (0,6)	6 (1,2)	0,602
<i>Kranskärslsingrepp, n (%)</i>	3 (0,6)	1 (0,2)	6 (1,2)	0,147
<i>Stroke, n (%)</i>	2 (0,4)	1 (0,2)	5 (1,0)	0,195
<i>Amputation, n (%)</i>	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,8)	0,221
<i>Perivaskulärt ingrepp, n (%)</i>	2 (0,4)	2 (0,4)	3 (0,6)	0,866
<i>Blodtrycks- medicinering, n (%)</i>	51 (11)	42 (8,7)	71 (15)	0,01
<i>ACE-inhibitor, n (%)</i>	34 (7,1)	33 (6,8)	47 (9,8)	0,171
<i>AT-blockare, n (%)</i>	3 (0,6)	3 (0,6)	5 (1,0)	0,693
<i>Beta-blockare, n (%)</i>	18 (3,8)	11 (2,3)	15 (3,1)	0,414
<i>Kalcium-blockare, n (%)</i>	4 (0,8)	6 (1,2)	24 (5,0)	<0,001
<i>Diuretikabehandling , n (%)</i>	7 (1,5)	4 (0,8)	18 (3,7)	0,003
<i>Lipidsänkande medicinering , n (%)</i>	21 (4,4)	19 (4,0)	12 (2,5)	0,263

Den lägsta tertilen innefattar personer med en adiponektinkoncentration <8,92  $\mu\text{g/ml}$ , den mellersta tertilen personer med adiponektinkoncentrationen 8,92  $\mu\text{g/ml}$  – 13,44  $\mu\text{g/ml}$  och den högsta tertilen personer med adiponektinkoncentrationen >13,44  $\mu\text{g/ml}$ . MS = metabolt syndrom, SBT = systoliskt blodtryck, DBT = diastolt blodtryck, GFR = glomerulära filtrationshastigheten, AER = albuminets utsöndringshastighet i urin, eGDR = mått på insulinkänslighet. Blodtryckmedicinering anger de patienter som oberoende indikation använder en blodtryckssänkande medicin.

I den logistiska regressionsmodellen för adiponektinkoncentrationen sågs att en lägre ålder, manligt kön, lägre HbA<sub>1c</sub>, högre insulindoser, avsaknad av användning av kalcium-blockare, färre med laserbehandlad retinopati och förekomst av metabolt syndrom associeras med lägre adiponektinkoncentration (tabell 5).

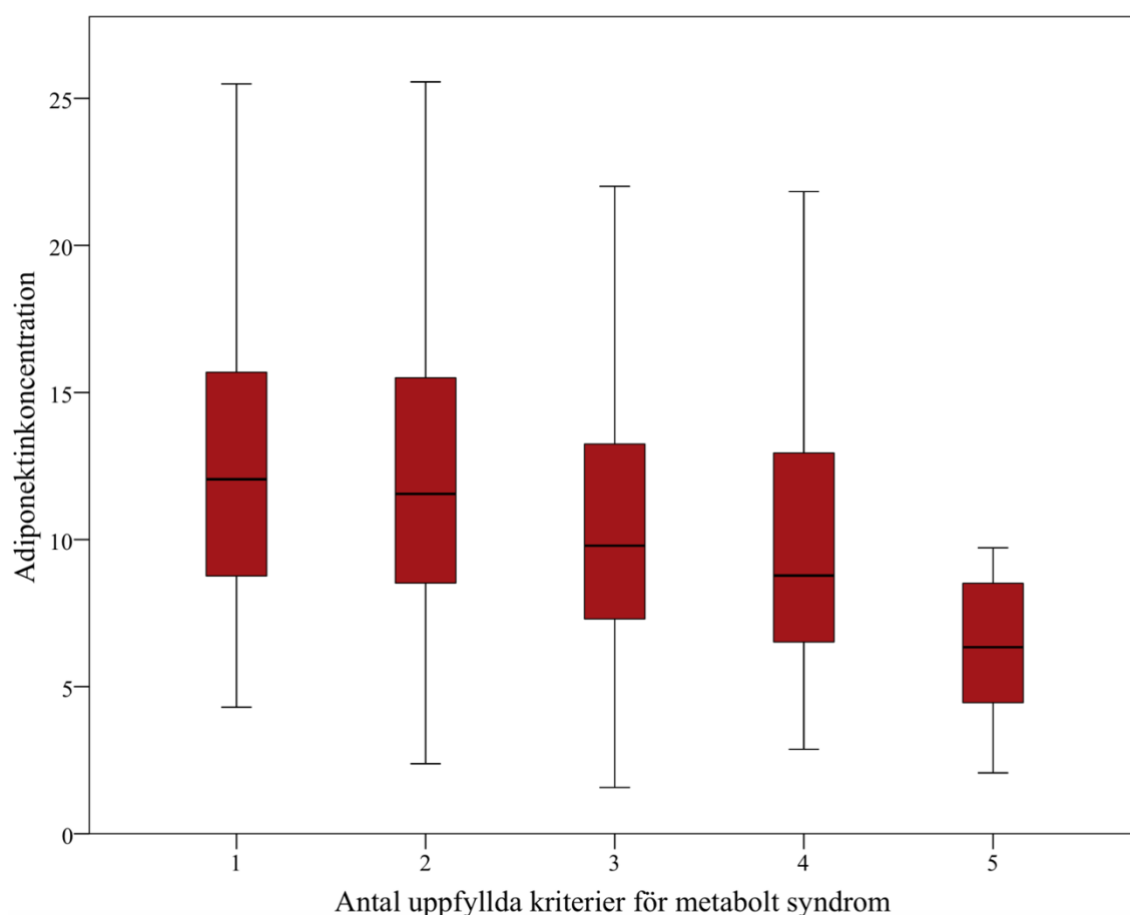
*Tabell 5. Logistisk regressionsanalys för adiponektinkoncentrationens lägsta vs högsta tertil.*

<i>Variabel</i>	<i>Oddsquot (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
<i>Ålder, per 1 år</i>	0,97 (0,96 - 0,99)	<0,001
<i>Kön, man vs kvinna</i>	7,46 (5,20 - 10,70)	<0,001
<i>HbA<sub>1c</sub>, per 1 mmol/mol</i>	0,98 (0,97 - 0,99)	<0,001
<i>Insulindosering, per 1 IE/kg</i>	3,17 (1,54 - 6,50)	0,002
<i>Kalcium-blockerare, ja vs nej</i>	0,13 (0,033 - 0,53)	0,004
<i>Laserbehandlad retinopati, ja vs nej</i>	0,53 (0,32 - 0,88)	0,013
<i>Metabolt syndrom, ja vs nej</i>	4,54 (3,12 - 6,60)	<0,001

*Modellen är även korrigerad för kreatinin, LDL, diuretikabehandling, samt kranskärlssjukdom, vilka inte visade signifikanta värden. KI = konfidensintervall.*

### 5.3 Associationen mellan adiponektin och det metabola syndromet

Det fanns även ett klart samband mellan adiponektinkoncentrationen och antalet kriterier för det metabola syndromet som uppfylldes, där en lägre adiponektinnivå associerades med fler uppfyllda kriterier ( $P < 0,001$ ) (figur 2).



*Figur 2. Adiponektinkoncentrationen [µg/ml] korrelerar med antal uppfyllda kriterier för metabolt syndrom. En högre adiponektinkoncentration associeras med fler uppfyllda kriterier. Medianen för de olika grupperna och deras kvartilavstånd var som följande: 1 uppfyllt kriterium 12,05 µg/ml (8,75 – 15,72), 2 uppfyllda kriterier 11,55 µg/ml (8,51 – 15,53), 3 uppfyllda kriterier 9,97 µg/ml (7,30 – 13,26), 4 uppfyllda kriterier 8,78 µg/ml (6,51 – 12,95) och 5 uppfyllda kriterier 6,34 µg/ml (4,43 – 8,91) ( $P < 0,001$ ).*

I dessa analyser kunde man även se att antalet kriterier som uppfylldes för det metabola syndromet associeras med hur starkt det metabola syndromet påverkar adiponektinkoncentrationen, där flera uppfyllda kriterier ledde till en lägre adiponektinkoncentration (tabell 6).

Tabell 6. Logistisk regressionsanalys för adiponektinkoncentrationens lägsta vs högsta tertil med antal uppfyllda komponenter för det metabola syndromet.

Variabel	Oddsquot (95 % KI)	P-värde
1 uppfyllt kriterium för MS	-	-
2 uppfyllda kriterier för MS	1,63 (1,10 - 2,40)	0,015
3 uppfyllda kriterier för MS	4,68 (2,87 - 7,63)	<0,001
4 uppfyllda kriterier för MS	8,76 (4,26 - 18,04)	<0,001
5 uppfyllda kriterier för MS	161,91 (15,18 - 1726,56)	<0,001

Modellen är korrigerad för ålder, kön, HbA<sub>1c</sub>, insulindosering, kalcium-blockare, laserbehandlad retinopati, kreatinin, LDL, diuretikabehandling och kranskärlssjukdom, vilka inte visade signifikanta värden. I modellen har antalet uppfyllda kriterier för det metabola syndromet jämförts med 1 uppfyllt kriterium. KI = konfidensintervall, MS = metabolt syndrom.

Enligt tabell 7 associerades triglyceridkoncentrationen starkast av det metabola syndromets komponenter med en lägre adiponektinkoncentration. Alla de enskilda komponenterna kunde påvisas inverka enskilt på adiponektinets koncentration förutom blodtrycket, med vilken man inte såg en korrelation.

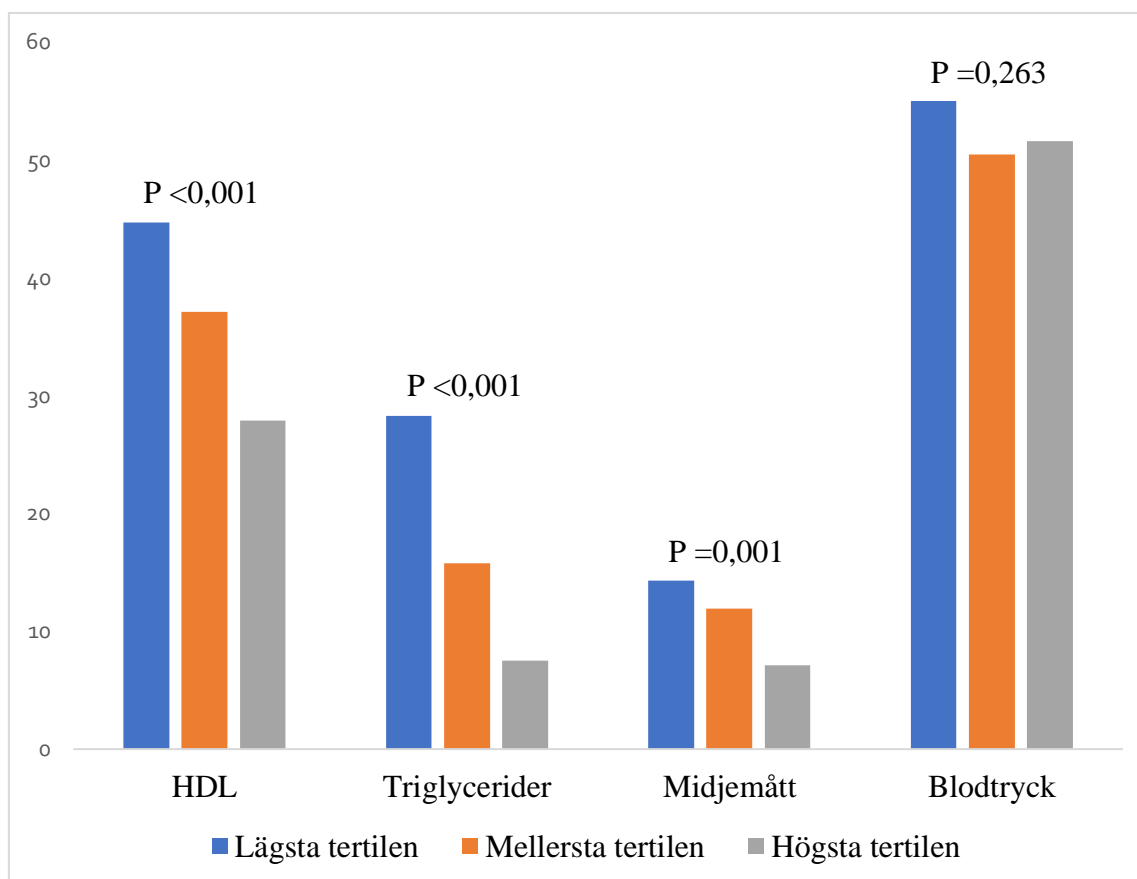
Tabell 7. Logistisk regressionsmodell för adiponektinkoncentrationens lägsta vs högsta tertil med det metabola syndromets enskilda komponenter

Variabel	Oddsquot (95 % KI)	P-värde
Förhöjda triglycerider, ja vs nej	4,38 (2,62 – 7,34)	<0,001
Ökat midjemått, ja vs nej	4,01 (2,28 – 7,05)	<0,001
Lågt HDL, ja vs nej	2,85 (1,98 – 4,11)	<0,001
Förhöjt blodtryck, ja vs nej	0,97 (0,68 – 1,38)	0,861

Modellen är korrigerad för ålder, kön, HbA<sub>1c</sub>, insulindosering, kalcium-blockare, laserbehandlad retinopati, kreatinin, LDL, diuretikabehandling och kranskärlssjukdom, vilka inte visade signifikanta värden. KI = konfidensintervall.

I figur 3 presenteras den procentuella andelen av patienterna i de olika tertilgrupperna för adiponektinkoncentrationen som uppfyller kraven för det metabola syndromets komponenter. Med en lägre adiponektinkoncentration var det procentuellt fler patienter som uppfyllde alla komponenters krav förutom för blodtryckskomponenten, jämfört med

en hög adiponektinkoncentration. Blodtryckskomponenten var den enda komponent som inte skiljde sig statistiskt mellan de olika tertilgrupperna.



Figur 3. Figuren visar den procentuella andel av patienterna som uppfyllde det metabola syndromets olika komponenter. I den lägsta tertilen finns personer med adiponektinkoncentrationen  $< 8,92 \mu\text{g/ml}$ , den mellersta tertilen  $8,92 \mu\text{g/ml} - 13,44 \mu\text{g/ml}$  och i den högsta tertilen personer med adiponektinkoncentrationen  $> 13,44 \mu\text{g/ml}$ .

#### 5.4 Betydelsen av adiponektinets koncentration och det metabola syndromet för kardiovaskulär sjukdom

Under en 14,5 (13,2 – 15,2) års uppföljningstid insjuknade 69 (4,8 %) personer i kardiovaskulär sjukdom. I tabell 8 presenteras det kliniska data för de personer som under uppföljningstiden insjuknade i kardiovaskulär sjukdom jämfört med de personer som inte insjuknade. De personer som senare kom att insjukna i kardiovaskulär sjukdom var vid kontrollbesöket äldre, hade haft diabetes en längre tid, en lägre insulindosering, hade

oftare metabolt syndrom, hade ett högre systoliskt blodtryck, hade högre total kolesterol samt ett lägre GFR och därmed en sämre njurfunktion. En faktor som inte kunde associeras med kardiovaskulär händelse var HbA<sub>1c</sub>. Rökning påverkade inte heller utkomsten av kardiovaskulära sjukdomar i denna analys. (tabell 8)

Tabell 8. *Klinisk data vid FinnDiane-besöket för personer som senare insjuknade i kardiovaskulär sjukdom vs för de som inte insjuknade.*

<i>Variabel</i>	<i>Kardiovaskulär sjukdom +</i>	<i>Kardiovaskulär sjukdom -</i>	<i>P-värde</i>
<i>Antal</i>	69 (4,8)	1356 (95,2)	-
<i>Ålder, år</i>	47,5 (38,0 – 53,7)	31,4 (23,8 – 40,5)	<0,001
<i>Kön (man), n (%)</i>	32 (46)	645 (48)	0,847
<i>Ålder vid diabetesdiagnos, år</i>	47,5 (38,0 - 53,7)	31,8 (23,8 - 40,6)	<0,001
<i>Diabetesduration, år</i>	30,4 (18,5 - 36,2)	13,7 (7,9 - 22,5)	<0,001
<i>Insulindosering, IE/kg</i>	0,61 (0,48 - 0,75)	0,70 (0,56 - 0,87)	0,001
<i>HbA<sub>1c</sub>, mmol/mol</i>	65 (57 - 74)	65 (55 - 75)	0,592
<i>MS, n (%)</i>	34 (49)	417 (31)	0,001
<i>Röker, n (%)</i>	17 (25)	285 (22)	0,577
<i>SBT, mmHg</i>	137 ± 17	128 ± 15	<0,001
<i>DBT, mmHg</i>	80 (72 - 86)	79 (71 - 84)	0,319
<i>Midjemått, cm</i>	85,0 (76,0 - 93,0)	82,5 (76,0 - 90,0)	0,248
<i>Viktindex, kg/m<sup>2</sup></i>	24,9 ± 2,9	24,6 ± 3,3	0,472
<i>Kolesterol, mmol/l</i>	5,03 ± 0,93	4,78 ± 0,90	0,026
<i>HDL, mmol/l</i>	1,20 ± 0,31	1,28 ± 0,35	0,058
<i>LDL, mmol/l</i>	3,25 ± 0,85	2,99 ± 0,82	0,011
<i>Triglycerider, mmol/l</i>	1,1 (0,9 - 1,5)	1,0 (0,7 - 1,3)	0,011
<i>Kreatinin, µmol/l</i>	76 ± 16	73 ± 12	0,072
<i>GFR, ml/min/1,73m<sup>2</sup></i>	96 (82 - 107)	108 (96 - 119)	<0,001
<i>Adiponektin, µg/ml</i>	9,74 (7,81 - 16,00)	10,80 (8,00 - 14,68)	0,919
<i>Urat, µmol/l</i>	222 ± 51	215 ± 54	0,299
<i>AER, mg/24h</i>	9 (6 - 14)	8 (5 - 13)	0,285
<i>Laserbehandlad retinopati, n (%)</i>	30 (44)	164 (12)	<0,001

<i>Variabel</i>	<i>Kardiovaskulär sjukdom +</i>	<i>Kardiovaskulär sjukdom -</i>	<i>P-värde</i>
<i>Kranskärslssjukdom, n (%)</i>	3 (4,3)	4 (0,3)	<0,001
<i>Stroke, n (%)</i>	10 (15)	26 (1,9)	<0,001
<i>Amputation, n (%)</i>	5 (7,2)	1 (0,1)	<0,001
<i>Perivaskulärt ingrepp, n (%)</i>	5 (7,2)	1 (0,1)	<0,001
<i>Blodtrycksmedicinering, n (%)</i>	22 (32)	127 (9)	<0,001
<i>ACE-inhibitor, n (%)</i>	13 (19)	98 (7,2)	<0,001
<i>AT-blockare, n (%)</i>	1 (1,4)	9 (0,7)	0,446
<i>Beta-blockare, n (%)</i>	7 (10,1)	24 (1,8)	<0,001
<i>Kalcium-blockare, n (%)</i>	5 (7,2)	27 (2,0)	0,004
<i>Diuretikabehandling, n (%)</i>	4 (5,8)	22 (1,6)	0,012
<i>Lipidsänkande medicinering, n (%)</i>	6 (8,7)	38 (2,8)	0,006

*Kardiovaskulär sjukdom + anger de personer som senare insjuknade i kardiovaskulär sjukdom, medan kardiovaskulär sjukdom – anger de personer som inte insjuknade under uppföljningstiden. MS = metabolt syndrom, SBT = systoliskt blodtryck, DBT = diastolt blodtryck, GFR = glomerulära filtrationshastigheten, AER = albuminets utsöndringshastighet i urin. Blodtrycksmedicinering anger de patienter som oberoende indikation använder en blodtryckssänkande medicin.*

Med hjälp av medianen för adiponektinkoncentrationen och data angående metabolt syndrom delades patienterna in i fyra olika grupper enligt tabell 9.

*Tabell 9. Indelning av patienter i grupper på basis av adiponektinkoncentrationen och det metabola syndromet.*

<i>MS</i>	<i>Adiponektinkoncentration</i>	<i>Poäng</i>	<i>Antal, n</i> <i>(%)</i>	<i>Kardiovaskulär</i> <i>sjukdom, n (%)</i>	<i>Ålder, år</i>
-	>10,8 µg/ml	0	554 (38)	19 (3,5)	34,1 (25,7 – 42,7)
-	<10,8 µg/ml	1	426 (30)	16 (3,8)	29,0 (22,2 – 37,4)
+	>10,8 µg/ml	2	166 (12)	12 (7,6)	39,7 (27,7 – 51,8)
+	<10,8 µg/ml	3	298 (21)	22 (7,5)	32,5 (25,7 – 41,2)

*MS = metabolt syndrom, – anger personer utan metabolt syndrom, medan + anger de personer med metabolt syndrom.*

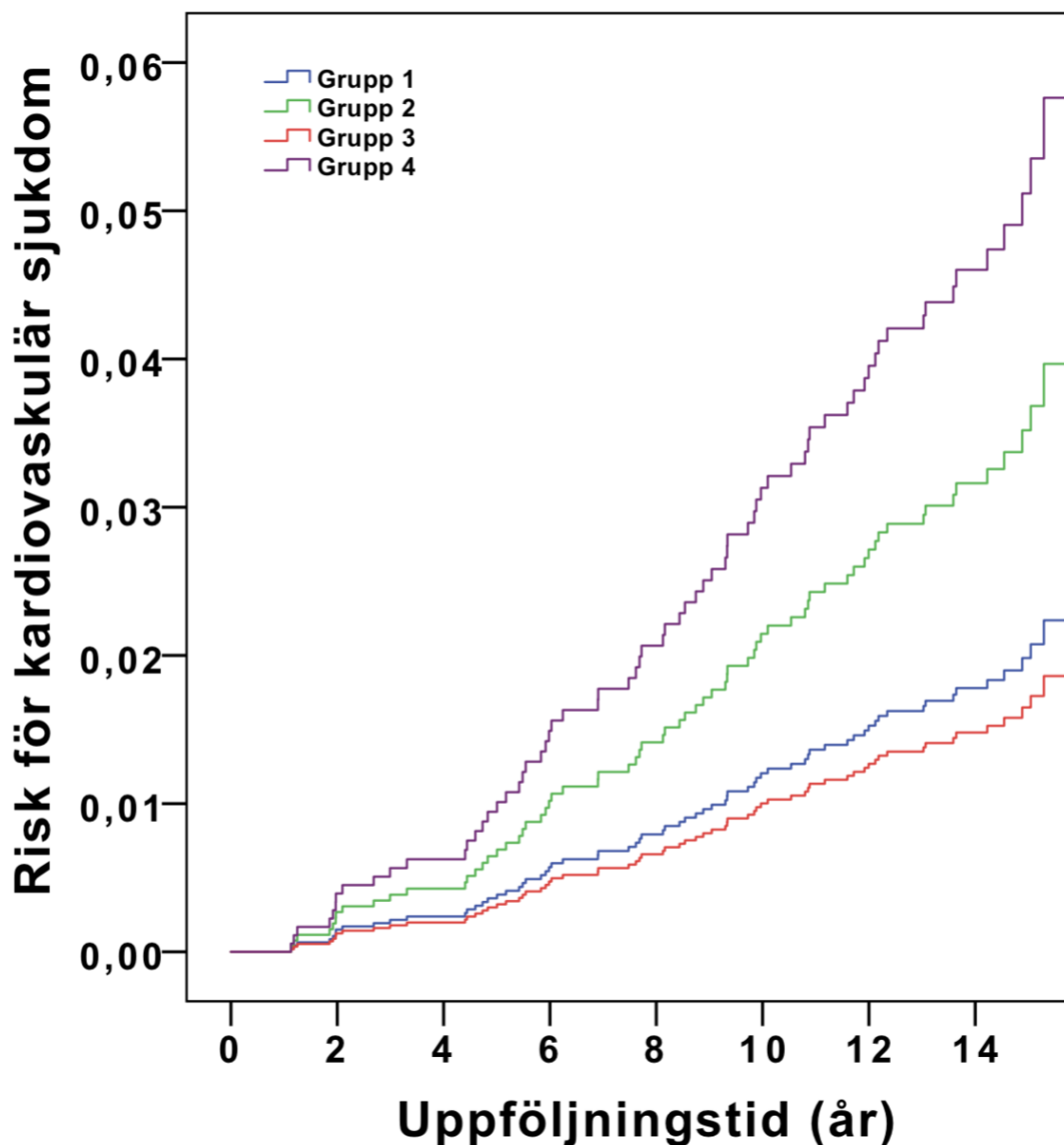
Genom en Cox–regressionsmodell såg vi att en låg adiponektinkoncentration i samband med det metabola syndromet medförde största risken för patienterna att insjukna i kardiovaskulär sjukdom. De övriga grupperna skilde sig inte från varandra gällande risk för kardiovaskulär sjukdom. Flera olika analyser gjordes då vi korregerade för bland annat ålder, kön, kreatinin, GFR, laserbehandlad retinopati och insulindosering men resultaten var i stort sett oförändrade oberoende av övriga variabler i modellen. Av dessa kan vi konstatera att en högre ålder, en tidigare laserbehandlad retinopati samt en tidigare vaskulär händelse även oberoende höjer risken att insjukna i kardiovaskulär sjukdom (tabell 10 och figur 4).



Tabell 10. Cox – regression för risken att insjukna i kardiovaskulär sjukdom.

Variabel	Oddsquot (95 % KI)	P - värde
Kön, man vs kvinna	1,28 (0,74 - 2,23)	0,374
Ålder, per 1 år	1,07 (1,05 - 1,10)	<0,001
Laserbehandlad retinopati, ja vs nej	2,27 (1,32 - 3,91)	0,003
Vaskulär händelse, ja vs nej	9,82 (4,38 - 20,37)	<0,001
Gruppering enligt adiponektin och MS	-	0,10
MS-, hög adiponektinkoncentration	-	-
MS-, låg adiponektinkoncentration	1,79 (0,87 - 3,69)	0,115
MS+, hög adiponektinkoncentration	0,83 (0,38 - 1,82)	0,643
MS+, låg adiponektinkoncentration	2,62 (1,38 - 4,99)	0,003

I grupp 1 – 4 har patienterna grupperats på basis av metabolt syndrom samt ifall deras adiponektinkoncentration är över eller under median. I Cox – regressionsmodellen har grupp 2–4 jämförts med grupp 1. KI = konfidensintervall, MS = metabolt syndrom, där – anger att patienten inte insjuknat i metabolt syndrom och + anger att patienten insjuknat i metabolt syndrom.



Figur 4. Ifall patienten lider av det metabola syndromet samt har en låg adiponektinkoncentration löper hen en större risk att insjukna i kardiovaskulär sjukdom. Grupp 1 är personer utan metabolt syndrom och hög adiponektinkoncentration, grupp 2 personer utan metabolt syndrom och med låg adiponektinkoncentration, grupp 3 personer med metabolt syndrom och låg adiponektinkoncentration och grupp 4 personer med metabolt syndrom och lågt adiponektin. I figuren skilde sig grupp 4 från grupp 1 ( $p=0,003$ ), medan de andra grupperna inte skilde sig från grupp 1.

## 6 Diskussion

I denna uppföljningsstudie kunde vi se ett klart samband mellan adiponektin och metabolt syndrom hos typ 1-diabetiker utan nefropati. Låg adiponektinkoncentration associerade med flera uppfyllda kriterier för det metabola syndromet, även då man korregerar för andra faktorer. Alla komponenter av det metabola syndromet förutom blodtrycket var associerade med adiponektinkoncentrationen. De patienter som samtidigt hade en låg adiponektinkoncentration och led av det metabola syndromet hade den största risken att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar.

Tidigare i FinnDiane-studien har man konstaterat att metabolt syndrom förekommer hos 28 % av typ 1-diabetikerna med normal albuminuri (4). Liknande resultat har vi nu kunnat konstatera även i vår studie där 32 % av typ 1-diabetikerna hade samtidigt metabolt syndrom. Övrigt kunde även vi i vår studie se en liknade association mellan det metabola syndromet och en högre ålder, en längre diabetesduration, högre systoliskt och diastoliskt blodtryck samt användningen av blodtrycksmediciner.

I vår studie kunde vi observera ett samband mellan det metabola syndromet och en lägre adiponektinkoncentration hos typ 1-diabetiker. Från tidigare finns det endast en liten studie som kartlagt sambandet mellan adiponektinkoncentrationen och det metabola syndromet hos typ 1-diabetiker, i vilken inget samband mellan dessa två kunde konstateras (24). Deltagarantalet i den studien var endast 140 patienter, medan det i våra analyser deltog betydligt fler, totalt 1444 patienter. För övrigt är personernas kliniska data liknande i dessa två studier. De personer som i den tidigare studien hade metabolt syndrom hade, precis som i vår studie, även oftare en högre ålder, ett högre viktindex, deras total kolesterol, triglycerider samt LDL-kolesterol var högre medan deras HDL-kolesterol var lägre. Det som skiljer våra studier från varandra är att adiponektinkoncentrationen bestämdes med olika metoder. Eftersom liknande nivåskillnader ändå erhöles, d.v.s. att de personerna med metabolt syndrom hade lägre adiponektinkoncentration än de utan metabolt syndrom, var antagligen den tidigare studien för liten för att påvisa signifikanta skillnader mellan grupperna.

Vi såg ett samband mellan adiponektinets koncentration och det metabola syndromets komponenter. Ju fler komponenter som en person uppfyller för det metabola syndromet, desto lägre adiponektinkoncentration kan man förvänta sig att den personen har. Liknande fynd har påvisats hos icke-diabetiker, där metabolt syndrom associeras med en lägre adiponektinkoncentration. Man har även kunnat visa att adiponektinkoncentrationen associeras med antalet kriterium som icke-diabetiker uppfyller för det metabola syndromet, där flera uppfyllda kriterier associeras med en lägre adiponektinkoncentration. (6,40)

Förutom att antalet komponenter som patienten uppfyller har ett samband med adiponektinkoncentrationen, kunde vi även se ett samband mellan det metabola syndromets olika komponenter och adiponektinkoncentrationen. Alla komponenter av det metabola syndromet, förutom blodtrycket, bidrog som en enskild faktor till en lägre adiponektinkoncentration. Med blodtrycket sågs inte en association med adiponektinkoncentrationen. Dessa resultat kan inte förklaras av personernas kön eller ålder, då dessa korrigerats för. I studien framgår även att användningen av blodtrycksmediciner associeras med en högre adiponektinkoncentration och man kan inte heller dra den slutsatsen att de personer som har en lägre adiponektinkoncentration skulle ha effektivare blodtrycksmedicinering och därmed maskera ett högre blodtryck. Alla de tre tertilgrupperna för adiponektinkoncentrationen hade liknande medeltal för det systoliska och diastoliska blodtryck och som dessutom var under det rekommenderade målvärdet. Det metabola syndromets komponenters association med adiponektinkoncentrationen kan även ses hos icke-diabetiker. Även hos dessa personer associeras blodtryckskomponenten svagast, och endast hos kvinnor, med en lägre adiponektinkoncentration. (41)

Det metabola syndromet associerades med en högre prevalens av laserbehandlad retinopati i vår studie, likande resultat erhöles för risken att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar. Det motsatta kunde dock konstateras för adiponektinkoncentrationens lägre vs högre tertil. I denna analys såg vi att laserbehandlad retinopati snarare bidrog till en högre adiponektinkoncentration. Detta var inte enligt förväntningarna. Eftersom en lägre adiponektinkoncentration och samtidigt metabolt syndrom höjde risken att insjukna i kardiovaskulär sjukdom, förväntade vi oss även att en laserbehandlad retinopati skulle associeras med en lägre adiponektinkoncentration. Mellan adiponektinets olika tertiler

fanns en åldersskillnad, men även då vi korregerade för åldern erhöles en signifikant skillnad angående laserbehandlad retinopati. Eftersom blodtrycket inte varierade signifikant mellan adiponektinkoncentrationens tertiler torde detta inte heller förklara skillnaden. I tidigare studier har man sett en korrelation mellan mikrovaskulära förändringar och en högre risk att insjukna i kardiovaskulär sjukdom, så som även vi gjorde i denna studie. Varför det finns en diskrepans mellan en laserbehandlad retinopati och adiponektinets koncentration förblir i nuläget oklart. Ytterligare studier krävs för att kartlägga sambandet noggrannare.

FinnDiane-studien har tidigare visat att en hög adiponektinkoncentration ökar den totala dödligheten för typ 1-diabetiker även utan nefropati och med få andra komorbiditeter, men den kardiovaskulära morbiditeten eller mortaliteten har inte tidigare undersökts. Till skillnad från vår studie, tog man inte heller i beaktande det metabola syndromet vid riskanalyserna. (18) I och med vår studie kan vi konstatera att en högre adiponektinkoncentration, precis som för normalbefolkningen, är en gynnsam markör även för typ 1-diabetiker utan nefropati där en lägre koncentration adiponektin och samtidigt metabolt syndrom ökar risken för kardiovaskulär sjukdom.

Eftersom både högt LDL och låg adiponektinkoncentration kännetecknas som missgynnade faktorer, förväntade vi oss att en hög LDL koncentration skulle ha associerats med en låg adiponektinkoncentration. I vår studie framkommer dock att lägre LDL koncentration associerades, som en oberoende faktor, signifikant med en lägre adiponektinkoncentration. Mellan adiponektinkoncentrationens tertilgrupper fanns dock en viss åldersskillnad. I den högsta tertilen fanns även de äldsta personerna. På grund av åldersskillnaden och på grund av att de som utvecklat diabetesnefropati exkluderades finns det en viss överlevadsskevhet i tertilgrupperna. I den lägsta tertilgruppen finns ännu de patienter som troligtvis i ett senare skede kommer att utveckla mikrovaskulära komplikationer och kardiovaskulära sjukdomar, medan dessa patienter i den högre tertilgruppen redan exkluderats. Denna spekulation skulle kunna förklara varför vi såg ett omvänt förhållande mellan LDL och adiponektinkoncentrationen än vad som var förväntat.

Eftersom detta är en uppföljningsstudie kan vi inte definitivt säga att det är adiponektinet och det metabola syndromet som höjer risken för våra patienter att insjukna i

kardiovaskulär sjukdom. De kliniska undersökningarna är endast gjorda vid det första läkarbesöket, och ifall patienterna under uppföljningstiden ändrat sina levnadsvanor och på så sätt förändrat risken för att insjukna i kardiovaskulära sjukdomer vet vi inte. Vi har även endast laboratorieprover från det första besöket och inte från när patienterna insjuknade i en kardiovaskulär sjukdom, vilket kan vara aningen missvisande. Även om deltagarantalet var stort och uppföljningstiden lång var det relativt få patienter som under uppföljningstiden insjuknade i en kardiovaskulär sjukdom bland dessa relativt unga typ 1-diabetiker. Vi kan inte heller påstå att vi undersökt alla faktorer som kunde ha ett kausalt samband med risken för typ 1-diabetiker att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar.

En stor styrka med denna studie är det stora patientmaterialet, vilket gör att de flesta analyserna är relativt pålitliga. Eftersom vi hade ett stort antal patienter kunde vi även utesluta de patienter som hade nefropati och endast inkludera patienter med normal albuminutsöndring i urinen. Eftersom nefropati är starkt kopplat till övriga diabeteskomplikationer och förändringar i adiponektinets koncentration kan vi med denna studie med stor sannolikhet rapportera adiponektinkoncentrationens association med det metabola syndromet. En annan styrka med vår studie är att uppföljningstiden för våra patienter var lång.

## 7 Slutsatser

Detta är den första undersökningen i vilken man sett en association mellan det metabola syndromet och adiponektinkoncentrationen hos patienter med typ 1-diabetes utan samtidig nefropati. Tidigare har det rått oklarheter i relationen mellan adiponektinkoncentrationen och det metabola syndromet samt deras betydelse för typ 1-diabetiker vid insjuknandet i kardiovaskulära sjukdomar. Enligt vår studie verkar det som, precis som hos normalbefolkningen, att adiponektinet är en skyddande faktor där en högre adiponektinkoncentration är av nytta, och att ett lågt adiponektin associerar med metabolt syndrom. Eftersom vi även kunde påvisa att en låg adiponektinkoncentration i samband med metabolt syndrom ökar risken för typ 1-diabetiker att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar förstärks motivationen för en tidig prevention för diabetespatienter. Det metabola syndromet är en enkel och kostnadseffektiv indikator för patienter med förhöjd risk att insjukna i kardiovaskulära komplikationer, och det skulle vara av vikt att bättra

och i god tid identifiera dessa personer för att få en så effektiv primär prevention som möjligt. I dagens läge mäter man inte adiponektin vid klinisk undersökning, men i framtiden skulle även en mätning av adiponektinet kunna hjälpa vid det kliniska arbetet att identifiera personer som har förhöjd risk att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar.

Vi hade relativt få patienter som under uppföljningstiden insjuknade i kardiovaskulär sjukdom. Det skulle således vara skäl att fortsätta inom samma forskningsområde eftersom det fortfarande finns mycket oklart eftersom vi i denna undersökning exkluderade alla patienter med njursjukdom. Det skulle vara av intresse att även undersöka dessa patientgrupper och se ifall liknande resultat erhålls.

## Källor

- (1) Käypä hoito suositus, tyyppi 2 diabetes. 2018; .
- (2) Nomikos T, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Metaxa V, Chrysoshoou C, Skoumas I, et al. Hierarchical modelling of blood lipids' profile and 10-year (2002-2012) all cause mortality and incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study. *Lipids Health Dis* 2015 Sep 15;14:7.
- (3) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 Oct 20;120(16):1640-1645.
- (4) Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005 Aug;28(8):2019-2024.
- (5) Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009 May;32(5):950-952.
- (6) Ntzouvani A, Fragopoulou E, Panagiotakos D, Pitsavos C, Antonopoulou S. Reduced circulating adiponectin levels are associated with the metabolic syndrome independently of obesity, lipid indices and serum insulin levels: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2016 Aug 27;15(1):7.
- (7) Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AO, Nasralla EA, Abdul-Ghani M. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. *J Obes* 2013;2013:269038.
- (8) Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995 Nov 10;270(45):26746-26749.
- (9) Kuo SM, Halpern MM. Lack of association between body mass index and plasma adiponectin levels in healthy adults. *Int J Obes (Lond)* 2011 Dec;35(12):1487-1494.
- (10) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr 2;257(1):79-83.
- (11) Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)* 2012;11(1):8-20.



- (12) Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, Jeppesen J, et al. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2017 Apr;43(2):134-139.
- (13) Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, et al. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. *J Formos Med Assoc* 2009 May;108(5):353-366.
- (14) Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Sekiguchi N, Nawata H. Adiponectin inhibits the binding of low-density lipoprotein to biglycan, a vascular proteoglycan. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Sep 16;335(1):66-70.
- (15) Hug C, Lodish HF. Medicine. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005 Jan 21;307(5708):366-367.
- (16) Saraheimo M, Forsblom C, Fagerudd J, Teppo AM, Pettersson-Fernholm K, Frystyk J, et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2005 Jun;28(6):1410-1414.
- (17) Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L, Waden J, Rosengard-Barlund M, Heikkila O, et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Jun;31(6):1165-1169.
- (18) Forsblom C, Thomas MC, Moran J, Saraheimo M, Thorn L, Waden J, et al. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med* 2011 Oct;270(4):346-355.
- (19) Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Otvos J, Lopes-Virella MF, Tracy RP, et al. The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2005 Jan;48(1):41-48.
- (20) Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005 Feb 15;111(6):747-753.
- (21) Blumer RM, van Roomen CP, Meijer AJ, Houben-Weerts JH, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF. Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism* 2008 Dec;57(12):1655-1662.
- (22) Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Sep;25(9):1665-1666.
- (23) Kim J, Ahn SV, Guallar E. Response to Comment on: Kim et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG Study. *Diabetes Care* 2013;36:1547-1553. *Diabetes Care* 2013 Sep;36(9):e168.

- (24) Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala M, Ramirez-Renteria C, Vargas G, Gonzalez B, Isibasi A, et al. Inflammatory Cytokine Profile Associated with Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2015;2015:972073.
- (25) Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Fortin D, et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010 Mar;3(2):185-194.
- (26) Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005 Sep 20;112(12):1756-1762.
- (27) Baldasseroni S, Antenore A, Di Serio C, Orso F, Lonetto G, Bartoli N, et al. Adiponectin, diabetes and ischemic heart failure: a challenging relationship. *Cardiovasc Diabetol* 2012 Dec 18;11:151.
- (28) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001 Dec 13;414(6865):813-820.
- (29) Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002 May 7;105(18):138.
- (30) Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987 Apr 1;59(8):750-755.
- (31) Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996 Jul;19(7):689-697.
- (32) Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 Jun 27;294(6588):1651-1654.
- (33) Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003 Jun;46(6):760-765.
- (34) Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005 Aug;48(8):1445-1453.
- (35) Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1991 Sep;122(3 Pt 1):695-700.
- (36) Hoybye C, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with GH treatment. *Eur J Endocrinol* 2004 Oct;151(4):457-461.

- (37) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5;150(9):604-612.
- (38) Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005 Aug;28(8):2019-2024.
- (39) Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract* 2003 Dec 1;4:18.
- (40) Anize D von Frankenberg. Major components of metabolic syndrome and adiponectin levels: a cross-sectional study. 2014 Feb 26,.
- (41) Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens* 2010 Mar;23(3):327-333.